

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Veränderungen von Proteinspiegeln im Serum während des normalen Schwangerschaftsverlaufes

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Ellen Noack
aus Fulda

Marburg/Lahn 1973

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Veränderungen von Proteinspiegeln im Serum während des normalen Schwangerschaftsverlaufes

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Ellen Noack
aus Fulda

Marburg/Lahn 1973



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. H.Oepen
Referent:
Correferent:

Inhaltsverzeichnis

	Seite.
I. Einleitung	1
II. Zur Methodik	4
1. Material	4
2. Methode	5
3. Statistische Auswertung	7
III. Ergebnisse	8
IV. Diskussion	21
V. Zusammenfassung	30
VI. Literaturverzeichnis	32



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen korrelieren mit physiologischen und pathologischen Umstellungen im Organismus, wie sie beispielsweise durch eine Schwangerschaft oder unter dem Einfluß oraler Kontrazeptiva hervorgerufen werden. In beiden Fällen werden viele Serumproteine in ähnlicher Weise beeinflusst (Tyler 1967, Laurell 1968, Caruthers 1966, Doe 1967, Musa 1967, Robertson 1967, Halsted 1968, Mondorf 1968, Horne 1970, Kaffarnik 1971, Gleichmann 1973). Eine ursächliche Rolle kann hierbei den Östrogenen zugeschrieben werden, was sich beispielsweise aus der Dosis-Wirkungsabhängigkeit des Coeruloplasmins, des Thyroxin-Bindenden Globulins und des Transcortins vom Östrogenspiegel ergibt (Musa 1967). Während eine Östrogenabhängigkeit auch für Albumin, α 1-Glykoprotein, α 1-Antitrypsin, Haptoglobin, Transferrin und Immunglobulin A gefunden wurde (Russ 1956, Laurell 1963, 1968, Borglin 1961, Adlerkreutz 1968), üben z.B. das Progestagen Chlormadinonacetat auf diese Proteine keinen (Laurell 1968) und Norgestrel und Norethisteronacetat als Vertreter der Gestagene nur einen geringen Einfluß, z.B. auf Präalbumin, aus (Laurell 1969).

Während der Schwangerschaft müßte demzufolge die Östrogenbildung in der fetoplazentaren Einheit die Konzentration der Plasmaproteine entsprechend beeinflussen. Quantitative Bestimmungen dieser Plasmaproteine, die auch in kleineren Laboratorien durchzuführen sind, könnten indirekt zur Überwachung des Schwangerschaftsverlaufes beitragen und unter Umständen gefährdete Schwangerschaften erkennen lassen. Voraussetzung einer solchen Nutzenanwendung ist jedoch die Kenntnis derjenigen Plasmaproteine, die derartigen Konzentrationsänderungen unterliegen und das Ausmaß dieser Veränderungen einschließlich der Streuungen im zeitlichen Ablauf der Schwangerschaft.

Während die Normalwerte, die Streubreiten und vielfach auch die physiologische Bedeutung zahlreicher Plasmaproteine bekannt sind, liegen über die in der Schwangerschaft eintretenden Veränderungen vielfach noch unzureichende Beobachtungen vor.

So fanden Wilken und Schwebke (1968) einen signifikanten Abfall der Gesamteiweißkonzentration in der Schwangerschaft. Während Albumine und γ -Globuline von Beginn der Schwangerschaft an abfallen, steigen die β 1-, β 2-, α 1- und α 2-Globulinfraktionen an. Die geringere Gesamteiweißkonzentration ließe sich aus der bekannten Zunahme des Plasmavolumens um 1 Liter im Verlaufe der Schwangerschaft erklären, nicht jedoch der Anstieg der α - und β -Globulinfraktionen oder der unproportional starke Konzentrationsabfall des Albumins (Honger 1968). Auch die Konzentration des Transcortins nimmt zu, wodurch das in der fetalen Nebenniere zusätzlich gebildete Cortisol gebunden und biologisch inaktiviert werden kann (Sandberg und Slaunwhite 1959). Ebenso beobachtet man erhöhte Titer des Transferrins (Clark 1971), des Coeruloplasmins (Mondorf et al. 1968) und des α 1-Antitrypsins (Laurell 1968).

Andere Plasmaproteine bleiben während der Gravidität konstant oder fallen ab, wie z.B. das saure α 1-Glykoprotein (Laurell 1968) oder der C-1-Inaktivator (Donaldson 1966). Diese und weitere Beobachtungen wurden jedoch überwiegend in der Spätschwangerschaft oder am Geburtstermin gemacht; systematische Verlaufsmessungen fehlen demgegenüber weitgehend.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, zunächst Veränderungen in der Konzentration ausgewählter Plasmaproteine unter der normalen Schwangerschaft zu messen, um so statistisch berechenbare Verlaufsprofile zu erhalten. Entsprechende Untersuchungen dieser Proteine bei

pathologisch verlaufenden Schwangerschaften und vergleichsweise unter der Anwendung oraler Kontrazeptiva bleiben späteren Arbeiten vorbehalten.

Die Bestimmung der Plasma proteine während des Schwangerschaftsverlaufes erfolgte mit der radialen Immundiffusion nach Mancini (1965) auf Partigen^R-Platten der Behringwerke AG Marburg/Lahn. Dadurch ist die Auswahl auf die mit dieser Methodik zuverlässig erfaßbaren und uns zugänglichen Proteine begrenzt.

II. Zur Methodik

1. Material

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit erfolgten mittels der radialen Immundiffusion. Für die Versuchsreihen wurden Partigen^R-Platten und Standardseren der Behringwerke AG Marburg/Lahn verwendet¹⁾. Die Übereinstimmung in Material und methodischen Vorgehen, sowie die enge Zusammenarbeit mit der Behringwerke AG gestattete es, die von Becker 1969, 1970 und Störiko 1968 ermittelten Normalwerte für die einzelnen Plasmaproteine zugrunde zu legen.

Im Rahmen der ambulanten Schwangerschaftsüberwachung in der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik Marburg/Lahn wurden Serumproben von Schwangeren gesammelt. Das abzentrifugierte Serum aus jeweils 10 ml Venenblut wurde bis zur Untersuchung in 1ml-Portionen tiefgefroren aufbewahrt. Nur solche Patientinnen wurden ausgewählt, deren Schwangerschaft physiologisch verlief. Leichte, nicht schwangerschaftsbedingte Erkrankungen, wie grippale Infekte u.ä., wurden hierbei nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden von Februar bis Oktober 1970 213 Serumproben von 59 Schwangeren gewonnen. Um auch den Konzentrationsverlauf bei der Einzelpatientin beobachten zu können, wurden bei jeder Patientin möglichst viele Serumproben während ihrer Schwangerschaft entnommen.

1) Für die Überlassung der Partigen^R-Platten und Serumstandards möchten wir an dieser Stelle der Behringwerke AG Marburg/Lahn ganz herzlich danken.

2. Methode

Zur Herstellung der Antiserum- Agar-gel-Platten, wie sie für die radiale Immundiffusion verwendet werden, mischt man flüssigen, abgekühlten Agar mit dem vorher vorgewärmten Antiserum und füllt diese Lösung dann in waagrecht stehende Petrischalen ein. Nach kurzer Zeit erstarrt die Lösung zu einer gleichmäßig dicken Gelschicht. In diese Schicht werden Löcher von einheitlicher Größe gestanzt, in die dann das Serum, das das Antigen enthält, eingefüllt werden kann.

Bei unserer Untersuchung wurden handelsübliche, gebrauchsfertige Platten (Partigen^R- Platten Behringwerke AG) verwendet.

Das Prinzip der radialen Immundiffusion besteht darin, daß gelöste Antigenmoleküle radial von dem zylinderförmigen Stanzloch aus in die gleichmäßig dicke Agar-gelschicht hineindiffundieren, die das homologe Antiserum enthält. Dabei bildet sich ein Präzipitatzylinder aus. Die kreisförmige Grundfläche ist nach beendeter Diffusion der Menge des Antigens bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Reaktionsgel direkt proportional (Becker et al. 1968).

Nach Angaben des Herstellers wurden jeweils 2 μ l, 5 μ l oder 20 μ l eines Serums mit Hilfe einer Hamilton Mikroliterspritze in die vorgestanzten Löcher der Partigen^R- Platten eingefüllt (s. Abb. 1) .

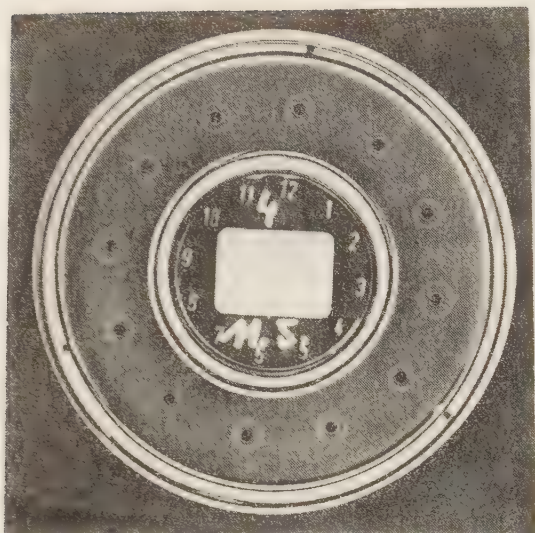


Abbildung 1 : Beispiel einer Partigen^R- Immun-
diffusionsplatte (Coeruloplasmin)
1/7, 1/8 und 1/9 : Standard-Human-Serum
in den Verdünnungen 1:4, 1:1,5 und 1:1.
4/10, 5/11 und 6/12 : Patientinnen-
serum in der Verdünnung 1:3.

Alle Serumproben einer Patientin wurden zur gleichen Zeit auf derselben Platte untersucht. Es wurde aber festgestellt, daß auch die Aufteilung auf zwei oder mehr Platten gleiche Werte ergab. Zur Herstellung einer Bezugskurve liefen auf jeder Platte 3 Verdünnungen eines entsprechenden Standardserums mit (Behringwerke AG). Die Diffusion erfolgte über 48 Stunden (bei Immunglobulin M 72 Std.) bei Raumtemperatur (ca. 22 Grad C.) in einer feuchten Kammer. Anschließend wurde der Durch-

messer der Präzipitatkreise mit einer Präzisionslupe (Bausch und Lomb) gemessen und die einzelnen Serumkonzentrationen mit einem Komputer Olivetti Programma 101 errechnet.

3. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Dazu wurden Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s bzw. Variationskoeffizient $CV \%$ ebenfalls mit dem Komputer errechnet und in ein Koordinatensystem (Ordinate: mg / 100 ml, Abszisse: Schwangerschaftsmonat) eingetragen. Um die allgemeine Tendenz der Werte eines Proteins während der ganzen Schwangerschaft zu bestimmen, wurde das Verfahren der linearen Einfachregression benutzt. Die signifikanten Abweichungen zwischen zwei Monaten wurden mit dem t-Test nach Student errechnet. Folgende Formeln wurden der statistischen Auswertung zugrunde gelegt:

Mittelwert:
$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Standardabweichung:
$$s = \sqrt{\frac{\sum (x)^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}}$$

n = Anzahl der Serumproben

Variationskoeffizient:
$$CV \% = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

Lineare Einfachregression: $y = a_1 + b_1 x$

$$a_1 = \frac{\sum x_i^2 \sum y_i - \sum x_i \sum x_i y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

$$b_1 = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

III. Ergebnisse

Bei unseren Untersuchungen haben wir im wesentlichen die folgenden Ergebnisse erzielt:

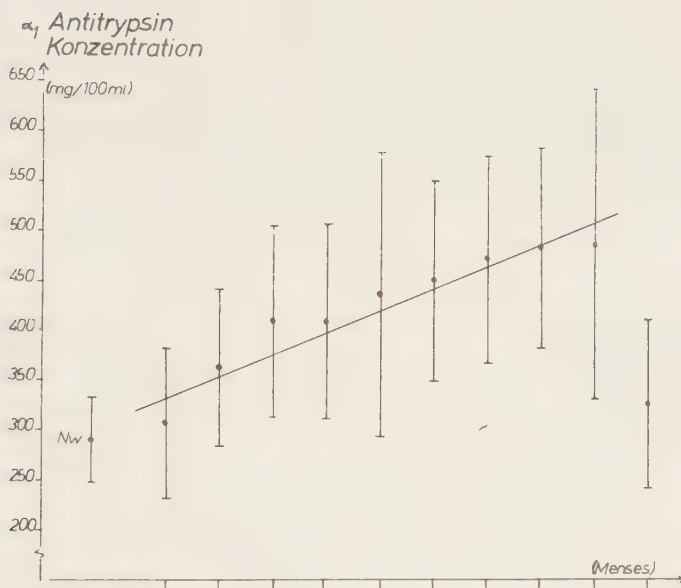
Von den untersuchten 15 verschiedenen Plasmaproteinen zeigten α_1 -Antitrypsin, Coeruloplasmin, Inter- α -Trypsininhibitor und α_1 -leicht-fällbares-Glykoprotein einen signifikanten ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,02$) Anstieg ihrer Konzentrationen während der Schwangerschaft. Bei C-1-Inaktivator, Immunglobulin G und saurem α_1 -Glykoprotein fand sich hingegen ein signifikanter ($p < 0,01$) Abfall der Titer. Der Proteinspiegel wird zum Teil bereits ab mens II stark erhöht bzw. erniedrigt gefunden (z.B. Coeruloplasmin). Signifikanzen zwischen benachbarten Monatswerten sind auf wenige Fälle beschränkt (z.B. Immunglobulin A, β_{1E} -Globulin). Das Ausmaß der Veränderungen ergibt sich bis zu mehr als 200% des Normalwertes. Der Variationskoeffizient, aus dem die Streuungen der gefundenen Werte ersichtlich sind, liegt wohl auch infolge der relativ niedrigen Fallzahl (29 pro Monat) im Mittel bei etwa $\pm 20\%$, in Ausnahmefällen bei $\pm 5\%$ oder $\pm 45\%$.

Die übrigen Proteine veränderten ihre Plasmaspiegel nicht signifikant (α_1 -Antichymotrypsin, β_{1C}/β_{1A} -Globulin, IgD) oder gar nicht (Antithrombin III, retinolbindendes Protein, IgM).

Im folgenden werden die Einzelergebnisse aufgeführt:

α_1 -Antitrypsin (α_1A)

Während des Schwangerschaftsverlaufes konnten wir signifikante Änderungen des α_1A -Spiegels feststellen. Wie aus der Abbildung 2 ersichtlich, ist der Mittelwert in mens II gegenüber der Norm von 290 mg/100 ml zwar nur leicht erhöht, aber in den weiteren Schwangerschaftsmonaten steigt er bei einem Wert von 386 mg/100 ml in mens X bis auf etwa 150% der Norm an. Der Anstieg ist mit $p < 0,01$ signifikant. 5 Wochen post partum stimmen die Werte wieder mit dem Normalwert überein ($p < 0,01$) (Heimbürger et al. 1970).



MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	6	23	22	16	23	16	27	27	17	10
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	308	361	410	409	438	451	472	548	486	326
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff.)	23	22	23	24	31	21	22	20	31	26
Nw [mg/100ml]: 290; cv: $\pm 15,5$ % (Normalwert)										

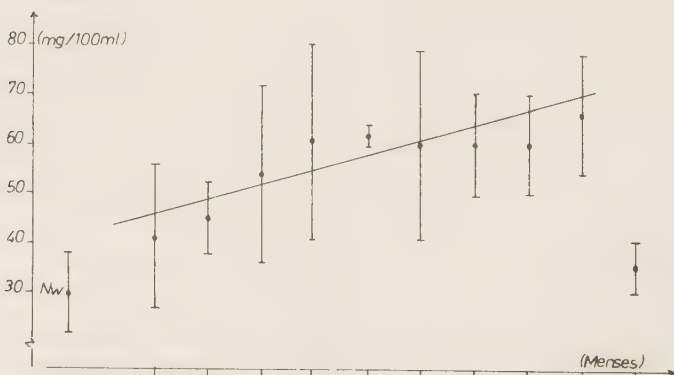
Abbildung 2 : Konzentrationsverlauf des α_1 -Antitrypsins während der Schwangerschaft

Coeruloplasmin

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen im Verlauf der Schwangerschaft eine starke Vermehrung der Coeruloplasmin-Konzentration. Bereits in mens II sind die Werte gegenüber dem Normalwert von 30 mg/100 ml signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Desgleichen besteht eine signifikante Änderung zwischen mens II und mens IV. Die Höhe der Titer in mens VII-IX ändert sich nur noch geringfügig, doch liegen sie mit über 60 mg/100 ml etwa doppelt so hoch wie die Normalwerte. Die lineare Einfachregression ergibt eine stark ansteigende Gerade. 5 Wochen post partum befinden sich die Werte wieder im Normbereich (s.Abb.3) (Mondorf et al. 1968).

Coeruloplasmin Konzentration



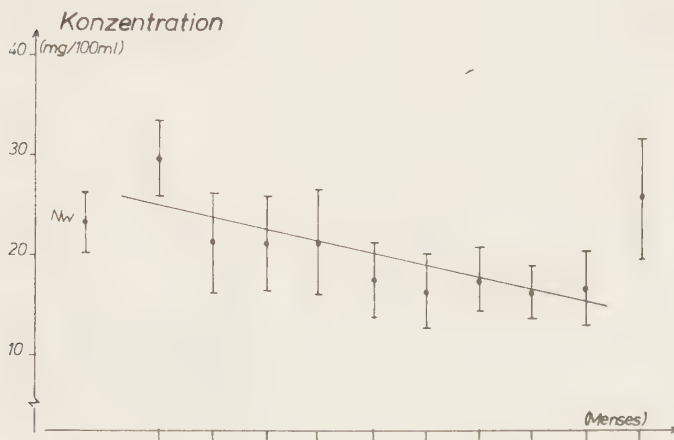
MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	2	10	8	3	11	7	11	17	8	2
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	41.5	45	54	61	62	60	60	60	66	36
cv [%] $\pm$ (Variationskoef.)	35	16	32	32	2	31	17	16.5	18.5	15
Nw [mg/100ml]: 304; cv: $\pm$ 25.6 % (Normalwert)										

Abbildung 3 : Konzentrationsverlauf des Coeruloplasmins während der Schwangerschaft.

C1 - Inaktivator (C1 INA)

Die Mittelwerte von mens II bis mens X lassen eine signifikante Erniedrigung der Konzentrationen in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten ($p < 0,01$) erkennen. Bereits zwischen den Werten von mens II und mens III ist eine signifikante Änderung festzustellen. Sowohl der Wert im 2. Schwangerschaftsmonat als auch der Wert post partum entsprechen dabei dem Normalwert (Becker et al. 1969). (s.Abb.4)

C1s - Inaktivator

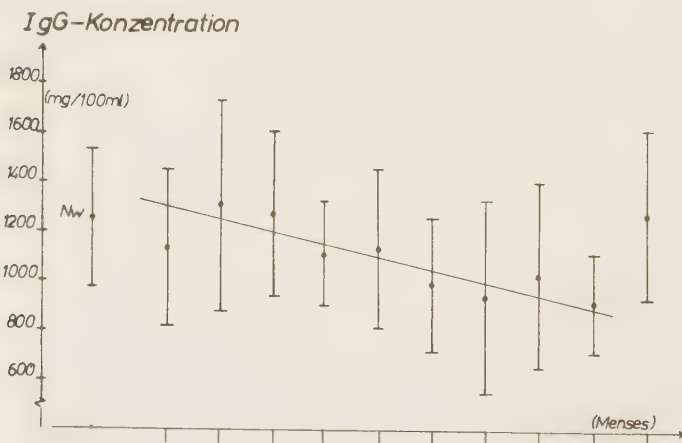


MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	7	24	22	17	25	17	28	29	16	9
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	29.4	21.6	21	21.3	17.5	16.4	17.4	16.2	16.8	25.9
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff.)	11.9	23.1	22.8	24.8	16.5	20.7	18.3	16	21.4	22
NW [mg/100ml]: 23.5; cv: ± 12.7 % (Normalwert)										

Abbildung 4 : Konzentrationsverlauf des C1 - Inaktivators während der Schwangerschaft

Immunglobulin G (IgG)

Die IgG-Konzentrationen aller Schwangerschaftsmonate weisen im Vergleich zu anderen Proteinen eine auffallend große Streubreite auf. Sehr hohe Werte (> 2000 mg/100 ml bei insgesamt 6 Proben davon 3 in mens III, 2 in mens IV und 1 in mens VIII), wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da es ungeklärt ist, ob diese hohen Titer auf die Schwangerschaft zurückgeführt werden können. Trotz des infolge der großen Streuung sehr hohen Variationskoeffizienten zeigt die lineare Einfachregression einen deutlichen Abfall der IgG-Konzentration während der Schwangerschaft, sowie einen signifikanten ($p < 0,01$) Wiederanstieg zur Norm (Becker et al. 1970) post partum. Auch der Abfall der Werte von mens II bis mens X ist mit $p < 0,02$ signifikant (s. Abb. 5).



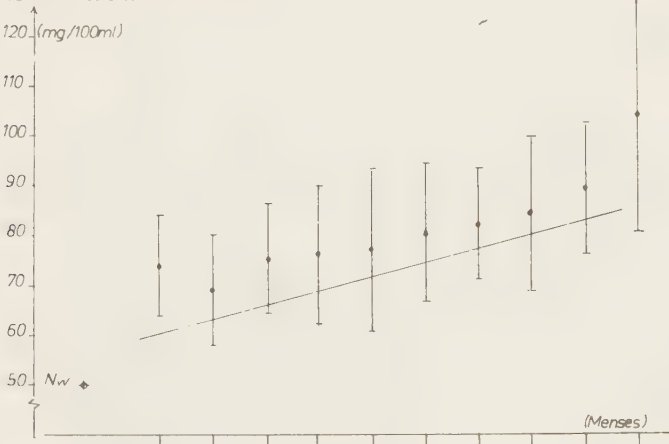
MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	6	21	21	16	23	16	29	29	14	10
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	1129	1306	1268	1107	1145	996	937	1025	913	1268
cv [%] $\pm$ (Variations koef)	27	32	27	19	28	27	40	36	22	26
Nw [mg/100ml] 1250; cv. $\pm$ 224 % (Normalwert)										

Abbildung 5 : Konzentrationsverlauf des IgG während der Schwangerschaft

Inter - α -Trypsininhibitor (I α I)

Alle Mittelwerte der einzelnen Schwangerschaftsmonate bis auf einen (mens III) liegen oberhalb der normalen Variationsbreite und betragen mehr als 150% des angegebenen Normalwertes von 50 mg/100 ml (Störiko 1968). Weiterhin läßt sich durch die lineare Einfachregression ein signifikanter ($p < 0,02$) Anstieg der Inter - α -Trypsininhibitorkonzentration ermitteln. Es ist auffallend, daß die Konzentration 5 Wochen post partum noch auf 200% des Normalwertes angestiegen ist.

Inter- α -Trypsininhibitor Konzentration



MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	7	24	22	17	25	17	28	29	16	9
$\bar{x}$ (mg/100ml) Mittelwerte)	74	69	75	76	77	80	82	84	89	104
CV [%] $\pm$ (Variationskoeff.)	14	16	15	18	21	17	18	18	15	22
Nw [mg/100ml]: 50										
(Normalwert)										

Abbildung 6 : Konzentrationsverlauf des Inter - α -Trypsininhibitors während der Schwangerschaft

Saures α_1 -Glykoprotein

Beim sauren α_1 -Glykoprotein zeigt sich (s. Abb.7) während der Schwangerschaft ein Konzentrationsabfall, der nicht signifikant ist. Zwischen mens X und dem wieder normalisierten post-partum-Wert liegt dagegen eine Signifikanz von $p < 0,01$ vor. Der Mittelwert in mens X beträgt nur 50% des zugrunde gelegten Normalwertes von 90 mg/100 ml (Störiko 1968).

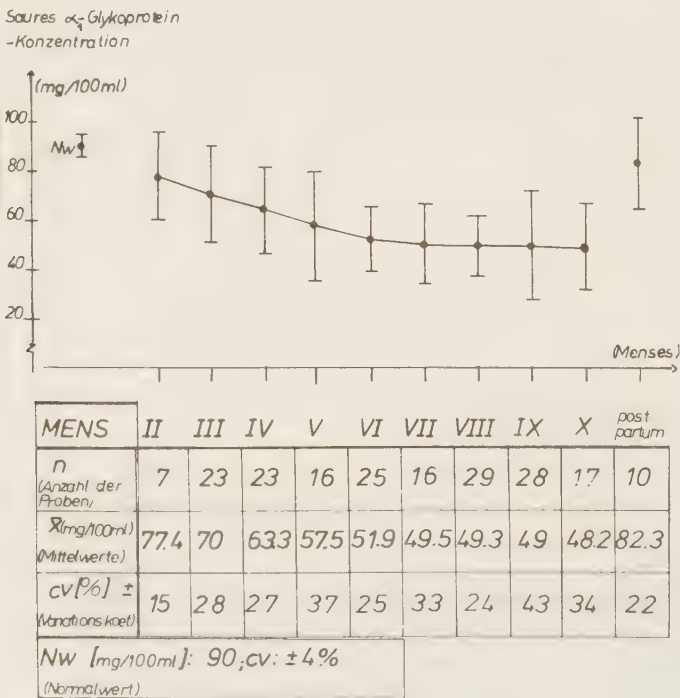


Abbildung 7 : Konzentrationsverlauf des sauren α_1 -Glykoproteins während der Schwangerschaft

Der Literabfall des sauren α_1 -Glykoproteins betrifft vor allem die ersten sechs Monate. Ab dem siebten Schwangerschaftsmonat sinkt der Serumspiegel nur noch unwesentlich.

Retinolbindendes Protein (RBP)

Antithrombin III (AT III)

Sowohl beim RBP (s.Abb. 8) als auch beim AT III (s.Abb. 9) zeigen alle Mittelwerte keine signifikante Abweichung gegenüber dem Normalwert (Smith et al. 1970, Heimbürger et al. 1970), so daß die lineare Einfachregression eine Parallele zur Abszisse ergibt. Die Serumspiegel des RBP und des AT III ändern sich also im Verlauf der untersuchten Schwangerschaften nicht.

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	2	10	7	4	11	7	11	17	8	2
$\bar{x}$ [mg/100ml] (Mittelwerte)	4,87	4,06	4,05	3,91	4,43	4,27	4,38	3,96	4,62	5,30
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff.)	9	11,5	22	30	18,5	20	19	18	21,5	12
Nw [mg/100ml] (Normalwert)	Männer 4,7; cv: $\pm$ 34 % Frauen 4,2; cv: $\pm$ 38 %									

Abbildung 8 : Konzentrationsverlauf des retinolbindenden Proteins während der Schwangerschaft

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	4	13	11	9	16	9	18	20	9	2
$\bar{x}$ [mg/100ml] (Mittelwerte)	292	202	213	201	207	204	207	202	18	20
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff.)	25	14	22	20	24	14	19	17	22	21
Nw [mg/100ml]: 29; cv: ± 10 % (Normalwert)										

Abbildung 9 : Konzentrationsverlauf des Antithrombin III während der Schwangerschaft

α_1 -Antichymotrypsin (α_1 X)

Bei diesem Protein läßt sich im Verlauf der Schwangerschaft nur ein leichter Abfall in der Konzentration feststellen. Dabei liegt der Wert für mens II oberhalb der normalen Variationsbreite; in den weiteren Monaten erfolgt mit Schwankungen ein Absinken in den Normbereich (Becker et al. 1970). Der post partum Wert entspricht ebenfalls der Norm (s. Abb. 10)

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	4	14	12	8	17	9	21	22	10	2
$\bar{x}$ [mg/100ml] (Mittelwerte)	71.5	68	68.6	71	63.7	60	65.4	60.5	61.6	62.5
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff.)	23	18	24	24	18	22	24	16	20	3.5
Nw [mg/100 ml]: 48,7; cv: ± 13.3 % (Normalwert)										

Abbildung 10 : Konzentrationsverlauf des α_1 -Antichymotrypsins während der Schwangerschaft

β_2C / β_2A - Globulin (β_2C / β_2A)

Die Werte für β_2C / β_2A zeigen während der Schwangerschaft eine leicht steigende Tendenz. Alle Mittelwerte liegen im oberen Normbereich (Störiko 1968) (s. Abb. 11) .

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	-	14	11	8	17	11	18	22	11	4
$\bar{X}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	-	122	122.7	134.7	129.8	122.5	126.8	135.4	138.3	137.8
cv[%] $\pm$ (Variationskoeff.)	-	47	37	36	33	32	23	38	43	29
Nw (mg/100ml):100										
(Normalwert)										

Abbildung 11 : Konzentrationsverlauf des β_2C / β_2A - Globulins während der Schwangerschaft

β_2E - Globulin (β_2E)

Auch hier zeigt sich eine leicht steigende Tendenz, wobei alle Mittelwerte der einzelnen schwangerschaftsmonate gegenüber dem angegebenen Normalwert (Störiko. 1968) von 30 mg/100 ml signifikant ($p < 0,02$) erhöht sind. Post partum sinkt der Titer wieder zum Normalwert ab. Allerdings ist post partum die Anzahl der Proben zu gering ($n = 2$), um eine sichere Aussage machen zu können (s. Abb. 12).

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	4	14	12	8	16	9	21	22	10	2
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	44.2	49.3	41.2	42.3	46.6	45.8	49.2	46.4	48	35.3
cv[%] $\pm$ (Variationskoeff)	21	27	31	28	38	48	48	45	37	55
NW [mg/100ml]: 30 (Normalwert)										

Abbildung 12 : Konzentrationsverlauf des β E - Globulins während der Schwangerschaft

Immunglobulin A (IgA)

Die Konzentration des IgA weist während der Schwangerschaft eine sinkende Tendenz auf. Zwischen mens II und IV sowie zwischen mens III und X sind diese Unterschiede mit $p < 0,02$ signifikant. Der Wert 5 Wochen post partum liegt auf relativ niedrigem Niveau und entspricht etwa dem Wert in mens VI (s.Abb. 13).

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	7	21	22	17	23	17	29	29	15	10
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	185	174	171	146	154	157	142	148	157	151
cv[%] $\pm$ (Variationskoeff)	40	30	31	30	39	30	11	32	26	39
NW [mg/100 ml]: 210 ; cv: $\pm$ 39 % (Normalwert)										

Abbildung 13 : Konzentrationsverlauf des Immunglobulins IgA während der Schwangerschaft

Immunglobulin M (IgM)

Die in dieser Untersuchung bestimmte IgM-Konzentration während der Schwangerschaft zeigt eine große Streuung. Eine signifikante Änderung der JgM-Werte ist nicht erkennbar. Der Wert post partum erscheint gegenüber den anderen erhöht, der Anstieg jedoch ist nicht signifikant (s. Abb.14).

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	6	19	21	17	22	16	28	27	12	10
$\bar{X}$ mg/100ml (Mittelwerte)	179	183	159	177	161	174	157	169	174	218
CV [%] $\pm$ (Variationskoeff)	54	30	32	30	41	32	39	36	35	15
NW [mg/100ml], Männer: 125; CV: $\pm 42,4$ % (Normalwert) Frauen: 160; CV: $\pm 38,7$ %										

Abbildung 14 : Konzentrationsverlauf des Immunglobulins IgM während der Schwangerschaft

Immunglobulin D (IgD)

Dieses Immunglobulin zeigt eine große Streubreite (Becker et al. 1969) und dementsprechend einen großen, weiten Normalbereich. Die in der vorliegenden Untersuchung gemessenen IgD-Werte weisen ebenfalls eine große Streubreite auf. Obwohl sie alle im Normalbereich liegen, muß man sie der obersten Grenze der Norm zuordnen (s. Abb.15) (Rowe, Fahey 1965) .

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	2	10	8	3	11	7	11	15	8	2
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	-	114	164	-	127	15	117	125	103	-
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff)	-	63	58	-	48	39	49	41	56	-
Nw [mg/100ml]: 3 (Normalwert)										

Abbildung 15 : Konzentrationsverlauf des Immunglobulins IgD während der Schwangerschaft

α_2 -leicht fällbares Glykoprotein

Hier steigt die Konzentration stark an, so daß alle Mittelwerte oberhalb des Normalwertes von 21,6 mg/100 ml (Becker et al. 1969) liegen. Signifikante Titeranstiege ergeben sich zwischen mens II und mens VII ($p < 0,01$), während der post partum wert wieder im Normbereich liegt ($p < 0,01$) (s. Abb. 16).

MENS	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	post partum
n (Anzahl der Proben)	2	11	8	5	11	9	14	19	8	2
$\bar{x}$ (mg/100ml) (Mittelwerte)	365	322	351	324	424	417	442	431	433	32.9
cv [%] $\pm$ (Variationskoeff)	1.9	18	14	20	13	20	20	20	12.5	2.7
Nw [mg/100ml]: 21,6; cv: $\pm$ 8,3% (Normalwert)										

Abbildung 16 : Konzentrationsverlauf des α_2 -leicht fällbaren Glykoproteins während der Schwangerschaft

IV. Diskussion

Der Anstieg eines Plasmaproteinspiegels wie auch die Erhaltung eines konstanten Titors im Verlaufe der normalen Schwangerschaft müssen als Ergebnis einer Adaptation des Organismus gewertet werden. Ein nur leichtes Absinken ließe sich dabei durch die bekannte Vermehrung des Plasmavolumens erklären. Bei einer Reihe der hier untersuchten Proteine findet sich ein teilweise sehr starker Anstieg bzw. überproportional starker Abfall ihres Plasmaspiegels im zeitlichen Verlauf der Schwangerschaft. Die Applikation von Östrogenen für sich allein (z.B. Musa 1967) und auch in Kombinations-Kontrazeptiva (Gleichmann 1972) führt bei einigen der hier untersuchten Proteinen zu gleichsinnigen Veränderungen der Plasmaspiegel. Die in unseren Untersuchungen während der Schwangerschaft gewonnenen Ergebnisse können, wenigstens teilweise auf die Wirkung der erhöhten Östrogenbildung in der fetoplazentaren Einheit zurückgeführt werden. Die Östrogen-Ausscheidung steigt im Verlaufe der Schwangerschaft von ca. 0,1 auf ca. 40 mg pro Tag an (Würtele 1962). Der Anstieg ist damit im Vergleich zur hier gefundenen Plasmaprotein-Veränderung wesentlich stärker. Dennoch scheint die Bestimmung der Plasmaspiegel dieser speziellen Proteine zur Schwangerschafts-Überwachung geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, die diese Proteinspiegel sicherlich ebenfalls mitbeeinflussen.

Der Konzentrationsverlauf, die statistischen Streuungen und die jeweilige Bedeutung für die einzelnen Proteine werden im folgenden behandelt. Die Daten für die einzelne Schwangerschaft ähneln weitgehend denen des Kollektivs. Vereinzelte Abweichungen können sowohl individuelle Reaktionen wie auch klinisch hier nicht erfaßte pathologische Veränderungen zur Ursache haben. Eine diesbezügliche Auswertung wurde hier jedoch nicht vorgenommen.

α_1 -Antitrypsin (α_1A)

Laurell (1968) fand während der späten Schwangerschaft α_1A -Konzentrationen, die ca. 200% der Norm von 290 mg / 100 ml entsprachen. Zu den gleichen Werten kamen Studd et al. (1970) und Clarke et al. (1971). Diese Autoren haben die α_1A -Titer während der späten Schwangerschaft oder am Termin bestimmt. Unsere Untersuchungen zeigen in mens IX und X mit Werten von ca. 480 mg / 100 ml ein ähnliches Ergebnis; zusätzlich konnten wir zeigen, daß die α_1A -Konzentrationen schon im II. Schwangerschaftsmonat erhöht sind und von da an stetig weitersteigen. Die Bedeutung dieses Konzentrationsanstieges wird deutlich, wenn man bedenkt, daß α_1A auch ein Inhibitor der Fibrinolyse ist und damit als "ein causaler Faktor im thrombogenetischen Status während der Schwangerschaft" (Studd et al. 1970) anzusehen ist.

Coeruloplasmin

Die gemessenen Coeruloplasmin-Werte während der phyologischen Schwangerschaft stimmen im wesentlichen mit den in der Literatur beschriebenen überein (Mondorf et al. 1968, Halsted et al. 1969, Laurell 1968). Mondorf et al. gaben einen Mittelwert für 30 Schwangere mit einer Schwangerschaftsdauer zwischen 12 und 38 Wochen an, der mehr als doppelt so hoch ist, wie der Normalwert von 30,4 mg/100 ml. Der hier festgestellte Coeruloplasmin-Titeranstieg kann in Beziehung zu dem Östrogenanstieg (Diczfalusey und Lauritzen 1961) während der Schwangerschaft gesehen werden. Da nach dem Abfall des Östrogenspiegels post partum die Coeruloplasmin-Werte auch wieder zum Normalwert zurückkehren, werden die Beobachtungen verschiedener Autoren (z.B. Mondorf et al. 1968, Laurell 1968) über die Abhängigkeit der Coeruloplasmin-Titer von der Höhe des Östrogenspiegels bestätigt.

C 1 - Inaktivator (C 1 INA)

Der hier beobachtete Titerabfall bei C 1 INA bestätigt die Aussage von Donaldson (1966), der im 2. und 3. Schwangerschaftstrimester ebenfalls eine signifikante Konzentrationserniedrigung fand. Man muß dabei an einen Verdünnungsfaktor denken, da das Plasmavolumen während der Schwangerschaft um etwa 1 Liter zunimmt. Weitere Gründe könnten eine erniedrigte Synthese, erhöhter Katabolismus oder eine Verschiebung des Proteins in den extravasculären Raum sein (Donaldson 1966). Von den Enzymen (Plasmin, Esterase, Kallikrein u.a.), die durch C 1 INA inaktiviert werden, besitzt das Kallikrein für unsere Betrachtung besonderes Interesse. Kallikrein hat neben anderem die Fähigkeit, Uteruskontraktionen hervorzurufen (Heimbürger et al. 1970). Bei einer Hemmung des Kallikreins durch C 1 INA wird diese Funktion eingeschränkt. Da C 1 INA bis zu einem Minimum am Ende der Schwangerschaft stetig abfällt, liegt der Schluß nahe, daß der Uterus für die Ausstoßung der Frucht mit einer verminderten Hemmung von Kallikrein vorbereitet wird. Falls dies zutrifft, sollte unter der Geburt ein noch stärkerer Titerabfall beobachtet werden.

Bei Patienten mit C 1 INA-Mangel wurden lebensbedrohliche angioneurotische Ödeme beobachtet (Donaldson 1963). Hier läßt sich ein Vergleich zur Ödembereitschaft der schwangeren Frau ziehen, wobei der C 1 INA-Titerabfall natürlich nur als ein Grund unter vielen anderen betrachtet werden kann. Eine Sicherung der hier angestellten Überlegungen sollte in weiteren Untersuchungen erreicht werden können.

Immunglobulin G (IgG)

Einen Hinweis auf einen Abfall der IgG-Konzentration während der Schwangerschaft gaben bereits Winterhoff und Kramann (1970). Mit einer Probenzahl von n=4-6/ Schwangerschaftsmonat war ihr Kollektiv jedoch für eine sichere Aussage zu klein. Dies gilt insbesondere wegen der bei diesem Protein allgemein beschriebenen (Kalff 1970), und auch hier bestätigten Streubreite. Während Benster und Wood (1970) ein derartiges Absinken der IgG-Titer nur für das 3. Trimester der Schwangerschaft nachwiesen, sichert die vorliegende Untersuchung an einem großen Kollektiv den kontinuierlichen, signifikanten Abfall der IgG-Titer während der Schwangerschaft.

Ein selektiver diaplazentarer IgG-Transport, der aktiver Natur ist, wird von Kohler und Farr (1966) mitgeteilt. Bei unveränderter, also nicht adaptierter IgG-Synthese der Mutter kann sowohl die Volumenvergrößerung der zirkulierenden Plasmamenge als auch dieser transplazentare Transport den hier beobachteten Konzentrationsabfall erklären. Als weitere Ursache für den IgG-Abfall könnte ein erhöhter Katabolismus in Frage kommen.

Immunglobulin A (IgA)

Gusdon (1969), der die Immunglobuline von der 12.-38. Woche bestimmte, konnte keine nennenswerte Änderung in der Konzentration des IgA feststellen. Benster und Wood (1970) dagegen fanden eine Reduktion des IgA-Titers in der 27.-33. Woche der Schwangerschaft. Ebenso beschrieben Winterhoff und Kramann (1970) eine sinkende Tendenz für IgA während der Schwangerschaft bei einer Probenzahl von 4 - 6 Proben pro Schwangerschaftsmonat. Die vorliegende Untersuchung an einem größeren Kollektiv

($n = 15-29$) weist mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ zwischen mens II und mens X den Abfall der IgA-Konzentration während der Schwangerschaft nach.

Dieser Abfall läßt sich nicht wie bei IgG durch einen maternofetalen Transport erklären, da IgA die Plazenta nicht passiert (Jones 1969).

Immunglobulin M (IgM)

Hingegen ergibt die vorliegende Untersuchung für IgM wie auch schon Winterhoff und Kramann (1970) mitteilten, während der gesamten Schwangerschaft der Normalverteilung entsprechende IgM-Konzentrationen.

Immunglobulin D (IgD)

Die von Rowe und Fahey (1965) gefundene große Streubreite des IgD bei einem Normalwert von 3 mg/ 100 ml scheint ein Charakteristikum dieses Proteins zu sein (Becker et al. 1970). Aus diesem Grunde ist eine sichere Beurteilung unserer Ergebnisse nicht möglich.

Klapper und Mendenhall (1971) fanden bei Schwangeren 6 Wochen vor der Geburt normale IgD-Spiegel; zum Zeitpunkt der Geburt waren die Konzentrationen des IgD jedoch signifikant erhöht. Die vorliegende Untersuchung ergibt im Gegensatz dazu gleichbleibend hohe Titer - ca. 3-4 mal höher als der Normalwert - für den gesamten Verlauf der Schwangerschaft. Signifikanzen lassen sich aber wegen der beschriebenen großen Streubreite des Proteins nicht feststellen.

Inter - α -Trypsininhibitor (I α I)

Der erst im Jahre 1965 isolierte Inter - α -Trypsininhibitor (Heide et al. 1965), dessen Aktivität sich gegen Trypsin richtet, zeigt mit $p < 0,02$ einen signifikanten Anstieg während der Schwangerschaft auf mehr als 150% des Normalwertes von 50 mg/100 ml. Die Bedeutung dieses hier erstmals beschriebenen Anstieges muß erst geklärt werden. Angaben über die Konzentration des Inter - α Trypsininhibitors während der Schwangerschaft lagen bisher nicht vor.

Saures α_1 -Glykoprotein

Laurell (1968) beschrieb einen Abfall des sauren α_1 -Glykoproteins unter Östrogenen und fand ebenfalls am Geburtstermin erniedrigte Titer. Diesen signifikanten Abfall bestätigt die vorliegende Untersuchung, wobei gezeigt werden konnte, daß der erniedrigte Serumspiegel bereits in den ersten 5 Schwangerschaftsmonaten erreicht wird.

Protein-Hormonbindungen können zu einer teilweisen Inaktivierung des Hormons führen, wie dies beispielsweise für Transcortin-Cortisol bekannt ist (Sandberg und Slaunwhite 1959). Kerkay und Westphal (1969) beschrieben eine Bindungsaffinität zwischen Progesteron und saurem α_1 -Glykoprotein, deren Bedeutung unklar ist. Die hier gemessene Verminderung des sauren α_1 -Glykoproteinspiegels könnte dann im Analogfall zu einer erhöhten Wirksamkeit des Progesterons führen.

Antithrombin III (AT III)

Der Zusammenhang zwischen vermehrter Thrombosehäufigkeit und der Einnahme von Ovulationshemmern ist allgemein bekannt. Von Kaulla et al. (1971) konnten nach Gabe von Ovulationshemmern eine erniedrigte AT III - Aktivität nachweisen. In der physiologischen Schwangerschaft, wie sie dieser Arbeit zugrunde liegt, kommt es ebenfalls und in noch stärkerem Ausmaß zu einem Anstieg des Östrogen-Gestagen-Spiegels. Die vorliegende Untersuchung zeigt jedoch, daß die AT III-Konzentration im Bereich der Norm bleibt. Deshalb wäre es interessant, die AT III-Konzentration z.B. in der pathologischen Schwangerschaft und bei Wochenbettskomplikationen zu untersuchen.

α_1 -Antichymotrypsin (α_1 X)

Das α_1 X ist der am stärksten spezifisch wirkende Inhibitor (Heimburger, Haupt 1965) des menschlichen Serums. Seine Aktivität richtet sich nur gegen Chymotrypsin, wobei aber die Bedeutung dieser Eigenschaft noch nicht bekannt ist (Becker et al. 1970). Während der Schwangerschaft ist nur ein leichter Titerabfall zu beobachten, den man wohl am ehesten der physiologischen Plasmavolumenvergrößerung zuordnen könnte.

β_2 / β_1 A-Globulin (β_2 / β_1 A)

Der hier beobachtete Anstieg des β_2 / β_1 A um ca. 25% bestätigt eine Untersuchung von Studd et al. (1970). Diese Autoren fanden am Geburtstermin eine Erhöhung der β_2 / β_1 A - Serumkonzentration von ca. 39% im Vergleich zu der nicht schwangeren Frauen. Clark et al. (1971)

beobachteten zwar bei Präeclampsien signifikant erhöhte Titer, konnten jedoch in der späten normalen Schwangerschaft keine Veränderung in der β_2C / β_2A -Konzentration feststellen. Zwar spricht unsere Beobachtung für das Ergebnis der Arbeit von Studd et al., doch erlaubt die vergleichsweise geringe Zahl der untersuchten Serumproben hier keine sichere Aussage.

β_E -Globulin (β_E)

β_E -Globulin zeigt während der Schwangerschaft einen leichten, jedoch signifikanten Anstieg, über dessen Bedeutung nichts Näheres ersichtlich ist. β_E wurde hier erstmals im Verlauf der Schwangerschaft bestimmt, so daß ein Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur entfällt.

α_2 leicht fällbares Glykoprotein (α_2B)

Unsere Ergebnisse für α_2B bestätigen ähnliche Beobachtungen anderer Autoren. Clark et al. (1971) beschreiben einen Titeranstieg für α_2B in der späten Schwangerschaft. Ebenso finden Studd et al. (1970) einen Titer für α_2B am Termin, der 140% der Norm beträgt. Beiden Autoren ist gemeinsam, daß sie diese Angaben für die späte Schwangerschaft bzw. für den Geburtstermin machen. Aus unserer Untersuchung geht jedoch hervor, daß die Konzentration bereits im 2. Schwangerschaftsmonat et wa 150% der Norm aufweist und im weiteren Verlauf bis auf 200% ansteigt. Der Wert 5 Wochen post partum liegt noch an der oberen Grenze der Norm.

Bei diesem Protein ist die biologische Funktion unbekannt. Die gemessene Konzentrationserhöhung während

der Schwangerschaft könnte durch Kombination mit weiteren Untersuchungen Hinweise zur Klärung der biologischen Bedeutung des α_2 B geben.

Retinolbindendes Protein (RBP)

Änderungen in der Höhe der RBP-Titer konnten im Verlauf physiologischer Schwangerschaften nicht festgestellt werden. Der Umfang des Retinoltransportes durch RBP sollte demnach durch die physiologische Schwangerschaft nicht beeinflußt werden. /

V. Zusammenfassung

Im Verlaufe der physiologischen Schwangerschaft wurden 15 Plasmaproteine, darunter erstmals das retinolbindende Protein, das β_2 E-Globulin und der Inter- α -Trypsininhibitor mit der radialen Immundiffusion bestimmt. Acht Proteine verändern ihre Konzentration signifikant. Anstiege der Plasmaspiegel ergeben sich bei α_1 Antitrypsin, Coeruloplasmin, Inter- α -Trypsininhibitor und α_2 leicht fällbarem Glykoprotein, wohingegen C-1-Inaktivator, IgG, saures α_2 Glykoprotein und IgA eine deutliche Verminderung aufweisen. Die überwiegende Zahl der Veränderungen wird bereits ab dem zweiten Schwangerschaftsmonat erkennbar, aber erst ab dem vierten Monat signifikant.

Bei Coeruloplasmin, dessen Verlaufskurve nur bis zum sechsten Schwangerschaftsmonat signifikant ansteigt, bleiben die Werte dann bis zum Termin auf einem über 200% der Norm betragenden Niveau konstant. Bei IgG wird hier der Nachweis eines signifikanten Titerabfalls während der Schwangerschaft erbracht. Das IgD weist durchweg Werte im oberen Normbereich auf, während die Titer des β_2 E-Globulins gegenüber dem Normalwert signifikant erhöht sind. IgM, das retinolbindende Protein und α_2 -Antichymotrypsin zeigen im Verlauf der Schwangerschaft keine bedeutenden Titeränderungen. Ebenso verhält sich der Serumspiegel des Antithrombin III, dessen Absinken unter Ovulationshemmern berichtet wird. Bei dem Komplementfaktor β_2 C / β_2 A wird ein im Verlauf der Schwangerschaft auf ca. 135% der Norm betragender Anstieg beobachtet; seine Signifikanz muß jedoch erst noch erbracht werden, da sich die Daten bei diesem Protein auf ein nicht genügend großes Kollektiv stützen.

Es konnte gezeigt werden, daß für mehrere Proteine spezifische Plasmakonzentrationen gelten, die vom Stadium der Schwangerschaft abhängig sind. Die Bedeutung dieser Titerveränderungen wurde diskutiert und dabei auch die Möglichkeit aufgezeigt, den Schwangerschaftsverlauf durch Messung solcher Plasmaproteinspiegel zu überwachen. Dieses Argument basiert wesentlich auf der Kenntnis der Östrogenabhängigkeit vieler Plasmaproteine, die somit einen indirekten Parameter der von der fetoplazentaren Einheit gebildeten Östrogene darstellen können.

VI. Literaturverzeichnis

- Adlerkreutz, H., Eisalo, A., Luukainen, T., Penttilä, I.,
Saukkonen, H.: Investigations on the effect
of an oral contraceptive and its components
on liver function, serum proteins, copper,
coeruloplasmin and gammaglutamyl-peptidase
in postmenopausal woman.
Scand. J. Gastroent. 18, 273 (1968)
- Becker, W., Heimburger, N., Schwick, H.G., Störiko, K. :
Immunological determination of biologically
active plasma proteins.
Methods in Clinical Chemistry, pp 144-151
(Karger Basel München New York 1970)
- Becker, W., Rapp, W., Schwick, H.G., Störiko, K. :
Methoden zur quantitativen Bestimmung von
Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation.
Z. klin. Chem., klin. Biochem. 6, 113 (1968)
- Becker, W., Störiko, K. : Immunological determination
of immunoglobulins. Normal values and preparations
of a standard.
Progr. immunbiol. Standard., vol. 4, pp.
129-135 (Karger, Basel München New York 1970)
- Becker, W., Schwick, H.G., Störiko, K. : Immunological
determination of proteins found in low
concentration in human serum.
Clin. Chem. 15, no. 8, 651 (1969)
- Benster, B., Wood, E.J. : Immunoglobulins levels in
normal pregnancy and pregnancy complicated by
hypertension.
J. Obstet. Gynec. Brit. Com. 77, 518-22 (1970)

- Borglin, N.E., Nyman, M. : Effect of estrogens on the
haptoglobin level in the blood.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 107 (1961)
- Carruthers, M.E., Hobbs, C.B., Warren, L.R. : Raised
serum copper and caeruloplasmin-levels in
subjects taking oral contraceptives.
J. clin. Path. 19, 498 (1966)
- Cleve, H., Behrend, T. : Quantitative immunologische
Bestimmung von saurem α_1 -Glykoprotein
und α_1 -Antitrypsin;
Serum-Konzentrationen bei gesunden Blutspen-
dern
Klin. Wsch. 44 (21) 1256 (1966)
bei Pat. mit chron. Gelenkrheumatismus
Z. Rheumaforschung 25 278 (1966)
bei path. Prozessen
Klin. Wsch. 45 1051 (1967)
- Diczfalusey, E., Lauritzen, C. : Oestrogene beim Menschen
Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer (1961)
- Doe, R.P., Mellinger, G.T., Swain, W.R., Seal, U.S. :
Estrogen dosage effects on serum proteins:
A longitudinal study.
J. clin. Endocr. 27, 1081 (1967)
- Donaldson, V.H. und Evans, R.R. : A biochemical abnormal-
ity in hereditary angioneurotic edema.
Absence of serum inhibitor of C_1 - esterase
Amer. J. Med. 35 (1963) 3 7
- Donaldson Virginia H.: Serum inhibitor of C_1 -esterase in
Health and disease
J. Lab. Clin. Med. 68 (3) 367 (1966)

Gleichmann, W., Bachmann, G.W., Dengler, H.J., Dudeck J. :

Effects of hormonal contraceptives and
pregnancy on serum protein pattern.

Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 218 (1973)

Gusdon, J.P.: Fetal and maternal immunoglobulin levels
during pregnancy.

Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 895 (1969)

Halsted, J.A., Hackley, B.M., Smith, J.C.: Plasma-zinc
and copper in pregnancy and after oral
contraceptives.

Lancet 1968 II, 278

Heide, K., Heimbürger, N., Haupt, H.: An inter-alpha-
trypsininhibitor of human serum.

Clin. Chim. Acta 12, 116 (1965)

Heimbürger, N., Haupt, H., Schwick, H.G.: Proteinase
inhibitors of human plasma.

Proceedings of the International Research
Conference on Proteinase Inhibitors,
Munich, Nov. 1970

Honger, P.E.: Albumin metabolism in normal pregnancy.

Scand. J. clin. Lab. Invest. 21, 3 (1968)

Horne, C.H.W., Howie, P.W., Weir, R.J., Goudie, R.B.:

Effect of combined oestrogen-progesterone oral
contraceptives on serum-levels of alpha-2-
macroglobulin, transferrin, albumin and IgH.

Lancet 1970 I, 49

Jones, W.R.: Immunoglobulins in fetal serum.

J. of Obstet. Gynec. of Brit. Com. 76, 41 (1969)

- Kaffarnik, H., Gassel, W.D., Lehnert, H. Schneider, J.,
Zöfel, P., Meyer-Bertenrath, J.G., Karsznia, R.:
Befunde verschiedener Blutwerte unter Ovulations-
hemmern.
Münch. med. Wschr. 113, 757 (1971)
- Kalff, M.W.: A population study on serum immunglobulin
levels.
Clin. Chim. Acta, 28, 277-289 (1970)
- Kaulla, von, E., Droegmüller, W., Aoki, N., von Kaulla, K.N.:
Antithrombin III depression and thrombin
generation acceleration in women taking oral
contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 868 (1971)
- Klapper, D.G., Mendenhall, H.W.: Immunoglobulin D
concentration in pregnant women.
J. Immunol. 107, 912 (1971)
- Kerkay, J., Westphal, U.: Steroid protein interactions.
Archives of Biochemistry and Biophysics 129,
480-489 (1969)
- Kohler, F.F., Farr, R.S.: Elevation of cord over maternal
IgG immunoglobulin: Evidence for an active
placental IgG transport.
Nature (London) 210, 1070 (1966)
- Laurell, C.B.: Orosomucoid and alpha-1-antitrypsin in
maternal and fetal sera at parturition.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 21 (2) 156 (1968)
- Laurell, C.B., Skanse, B.: Estrogens and plasma oroso-
mucoid.
J. clin. Endocr. 23, 214 (1963)

- Laurell, C.B., Kullander, S., Thorell, J. : Effect of administration of combined estrogen-progesterone contraceptive on the level of individual plasma proteins.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 21, 337 (1968)
- Laurell, C.B., Kullander, S., Thorell, J. : Plasma protein changes induced by sequential type of contraceptive steroid pills.
Clin. chim. Acta 23, 274 (1969)
- Laurell, C.B., Kullander, S., Thorell, J. : Plasma proteins after continuous use of a progestogen chlormadionol acetate as a contraceptive.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 24, 387 (1969)
- Mendenhall, H.W. : Serum protein concentrations in pregnancy (III)
Amer. J. Obstet. Gynec. 106 Nr.5, 718 (1970)
- Minchin-Clarke, H.G., Freemann, T., Pryse-Phillips W. :
Serum proteins in normal pregnancy and mild pre-eclampsia.
J. Obstet. Gynec. of Brit. Com. 78, 105-109 (1971)
- Mondorf, W., Kollmar, H., Halberstadt, E., Frey, J. :
Untersuchungen über das Verhalten des Coeruloplasmins unter oralen Ovulationshemmern.
Klin. wscr. 46, 958 (1968)
- Musa, B.U., Seal, U.S., Doe, R.P. : Elevation of certain plasma proteins in man following estrogen-administration: a dose-response relationship.
J. clin. Endocr. 23, 1163 (1965)

Musa, B.U., Doe, R.P., Seal, U.S. : Serum protein alterations produced in women by synthetic estrogens.

J. clin. Endocr. 27, 1463 (1967)

Robertson, G.S. : Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills.

Lancet 1967 I, 232

Rowe, D.S. Fahey, L.J. : A new class of human immunoglobulins II. Normalserum IgD.

J. Exp. Med. 121, 185 (1965)

Russ, E.M., Raymunt, J. : Influence of estrogens on total serum copper and coeruloplasmin.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92, 465 (1956)

Sandberg, A.A., Slaunwhite, W.R. : Transcortin: a corticosteroid binding protein in plasma II Levels in various conditions and the effect of estrogens.

J. clin. Invest. 38, 1290 (1959)

Smith, F.R., Raz, A., Goodman, D.S. : Radioimmunoassay of human plasma retinol-binding protein.

J. clin. Invest. Volume 49 (1970)

Störiko, A. : Normal values for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion.

Blut, Zeitschrift für die gesamte Blutforschung
Bd. 15 Seite 200-208 1968 J.F. Lehmanns
Verlag München

- Studd, J.W., Blainley, J.D., Bailey, D.E. : A study of serum protein changes in late pregnancy and identification of the pregnancy zone protein using antigen antibody crossed immunoelektrophoresis.
J. Obstet. Gynec. of Brit. Com. 77, 42-51 (1970)
- Studd, J.W., Starkie, C.M., Blainley, J.D.: Serum protein changes in the parturient mother, fetus and newborn infant.
J. Obstet. Gynec. of Brit. Com. 77, 511.- 517 (1970)
- Van Furth, R., Schuit, H.R.E., Mijmans, W.: The immunological development of the human fetus.
J. exp. Med. 122, 1175 (1965)
- Winterhoff, D., Kramann, R.: Immunglobuline IgG, IgA, IgM im Serum von Schwangeren.
Klin. Wschr. 48 (4) 199 (1970)
- Wilken, H., Schwebke, R.: Längsschnittuntersuchung in der normalen Schwangerschaft.
Zentralblatt für Gyn. 22, 757 (1966)
- Würtele, A.: Östrogenausscheidung während der normalen Schwangerschaft.
Z. Geburtsh. Gynäk. 159, 3 (1962)

Lebenslauf

Am 29. September 1946 wurde ich als letztes von vier Kindern des derzeitigen Studiendirektors Dr. Fritz Noack und seiner Ehefrau Gerda geborene Ladwig in Fulda geboren.

Dort wurde ich auch im Jahre 1953 eingeschult. Von Ostern 1957 an - meine Eltern waren inzwischen umgezogen - besuchte ich das Wigbert-Gymnasium in Hünfeld, wo ich im Frühjahr 1966 das Abitur bestand.

Danach begann ich mein Medizinstudium zum Sommersemester 1966 an der Philipps-Universität zu Marburg. Hier legte ich am 14.3.1967 die naturwissenschaftliche und am 21.9.1968 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der ersten beiden klinischen Semester studierte ich an der Wilhelms-Universität in Münster und kehrte zum Wintersemester 1969 nach Marburg zurück, wo ich am 20.12.1971 die ärztliche Prüfung ablegte. Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit, davon 4 Monate an der Universitäts-Frauenklinik Marburg/Lahn, 4 Monate auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Illertissen und 4 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals in Niedermarsberg, wurde mir am 14.3.1973 die Approbation als Ärztin zuerkannt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. R. Buchholz danken, in dessen Klinik ich arbeiten durfte. Herrn Professor Dr. rer.nat. G. Sturm danke ich für die Themenstellung, seine Anleitungen und seine Hilfe. Ebenso danke ich allen anderen, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit beihilflich waren, insbesondere Fr. K. Eisenack und Fr. Ch. Greenwood.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Amon, Beckmann, Berendes, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Exner, Friederichs, Golenhofen, Hamelmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Karlson, Koransky, Kunz, Linneweh, Lübbers, Mahr, Mann, Mannheim, Martini, Mattes, Petri, Pots, Rohen, Schiff, Schimassek, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, v.Stosch, Straub, Strohmeyer, Voss, Walcher, Wendt, Wiegandt, Zilliken,

in Münster:

Backmann, Braun, Bender, Bornmann, Einbrodt, vor dem Esche, Gernet, Giese, Hauss, Junge-Hülsing, Kümme, Loeser, Manitz, Mast, Matthes, Menges, Menkhaus, Otto, Reploh, Ritzerfeld, Schmitt, Schürmeyer, Sunder-Plassmann, Wirth.

